Über

einige Wirkungen

der

Acetanilido- und Formanilidoessigsäure.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medizinischen Fakultät zu Erlangen

am 5. März 1889

von

P. William Weber,
cand. med. aus Gobatis, Süd-Afrika.

Erlangen.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.
1889.

Über

einige Wirkungen

der

Acetanilido- und Formanilidoessigsäure.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medizinischen Fakultät zu Erlangen

am 5. März 1889

von

P. William Weber,
cand. med. aus Gobatis, Süd-Afrika.

Erlangen.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.
1889.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät.

Referent: Prof. Dr. Penzoldt.

Seinen teuren Eltern

in

Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545819_0187

Auf Veranlassung und mit freundlicher Unterstützung des Herrn Professor Penzoldt habe ich die von den Herren Dr. Paal und Otten im hiesigen chemischen Laboratorium dargestellte Acetanilidoessigsäure und Formanilidoessigsäure, beziehungsweise deren Natriumverbindungen auf ihr Verhalten gegenüber dem tierischen Organismus und gegen Bacterien, sowie auf ihre eventuelle therapeutische Verwertbarkeit untersucht Die nahen Beziehungen der genannten Körper zu dem als Arzneimittel rasch zu grosser Bedeutung gelangten Acetanilid oder Antifebrin, sowie dem (nach unveröffentlichten Versuchen von Penzoldt) diesen in der Wirkung ähnlichen Formanilid rechtfertigen es gewiss, dass man sich mit den neuen Substanzen in der angegebenen Richtung beschäftigt.

Formanilidoessigsäure und Acetanilidoessigsäure wurden auf folgende Weise dargestellt: Durch Einwirkung von Chloressigäther auf Natriumformanilid entstehen Formanilidoessigäther und Natriumchlorid.

$$C_6H_5N\begin{matrix}\diagup COH\\ \diagdown Na\end{matrix} + ClCH_2CO_2C_2H_5 =$$

Natriumformanilid Chloressigaether

$$C_6H_5N\begin{matrix}\diagup COH\\ \diagdown CH_2CO_2C_2H_5\end{matrix} + NaCl$$

Formanilidoessigäther.

Behandelt man den Formanilidoessigäther mit alkoholischer Natronlauge, so tritt Verseifung des Esters ein und formanilidoessigsaures Natrium krystallisirt aus.

$$C_6H_5N\begin{matrix}\diagup COH\\ \diagdown CH_2CO_2C_2H_5\end{matrix} + NaHO$$

$$= C_6H^5N\begin{matrix}\diagup COH\\ \diagdown CH_2CO_2Na\end{matrix} + C_2H_5CH$$

Formanilidoessigsaures Natrium Alkohol

Aus der koncentrirten wässerigen Lösung des Natrium-

salzes wird die freie Formanilidoessigsäure durch Mineralsäuren (HCl oder H_2SO_4) krystallinisch gefällt.

Ganz analog entsteht durch Einwirkung von Chloressigäther auf die Natriumverbindung des Acetanilids (Antifebrins) $C_6H_5N\begin{matrix}\diagup COCH_3\\ \diagdown Na\end{matrix}$, der Acetanilidoessigester $C_6H_5N\begin{matrix}\diagup COCH_3\\ \diagdown CH_2CO_2C_2H_5\end{matrix}$

Durch Verseifung mit alkoholischem Natron wurde acetanilidoessigsaures Natron erhalten, das durch Zerlegung mit Mineralsäuren Acetanilidoessigsäure $C_6H_5N\begin{matrix}\diagup COCH_3\\ \diagdown CH_2CO_2H\end{matrix}$ liefert.

Diese Säure wurde kürzlich auch auf einem andern Wege (durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Phenylglycocoll $C_6H_5NHCH_2—COOH$) von Rehuffat dargestellt. (Berichte der chem. Ges. XXI. Ref. 136.)

Acetanilidoessigsäure.

Die Acetanilidoessigsäure ist in sehr geringem Masse in kaltem Wasser löslich. Beim Kochen von 1 gr auf 50 gr Wasser bildeten sich weisse Flocken, welche sich beim Sieden des Wassers langsam auflösten. Die Lösung sah nun weisswein ähnlich; einige ungelöste Partikelchen blieben auf dem Boden des Glases zurück. Es wurde nun die Lösung filtrirt, um zur Injektion gebraucht zu werden, welches jedoch nicht geschehen konnte, da die Lösung in der Pravaz'schen Spritze schon wieder auskrystallisirte.

Nach Kochen von 1 gr Acetanilidoessigsäure auf 100 gr Wasser gelang es bei raschem Vorgehen, die Lösung zur Injektion zu gebrauchen. Nach 5 Minuten schon schieden sich jedoch hierbei Krystalle wieder aus. Es ist daher die Säure wegen ihrer schweren Lösung zur subcutanen Injektion nicht sehr geeignet.

Allgemeinwirkung beim Frosch.

1. Versuch. Nach Herstellung einer 1% Lösung, wird einem mittelgrossen Frosch eine ganze 1 ccm haltende Pravaz'sche Spritze in den linken Schenkel injicirt und nachstehende Beobachtungen gemacht.

12 U. Injection (0,01 Acetanilidoessigsäure).

12 U. 15 M. P. M. Nachschleppen der hinteren Extremitäten. Empfindung vorhanden.

12 U. 30 M. Status idem.

1 U. P. M. F. reagirt gut auf Reiz, und bringt die Extremitäten wieder in Hüpfstellung.

1 U. 10 M. Nachdem der Frosch 6—8 Sprünge gemacht, traten wieder Ermüdungserscheinungen auf, besonders im linken Schenkel, welcher wieder etwas nachgeschleppt wird.

3 U. 20 M. Frosch wieder ganz munter.

Ergebnis: Aus diesem Versuch geht hervor, dass es bei der schlechten Löslichkeit der Acetanilidoessigsäure Schwierigkeiten macht grössere Dosen beim Kaltblüter subcutan zu appliciren und dass eine erhebliche Giftigkeit der Substanz nicht zu bestehen scheint.

Allgemeinwirkung beim Kaninchen.

2. Versuch. 5 U. 30 M. Ein Kaninchen von 2 Kilo Gewicht erhält innerlich mit der Magensonde 1,0 Acetanilidoessigsäure in 100,0 Wasser gelöst.

5 U. 45 P. M. Respirat. 165 in der Minuten.

7 U. Repiration 168, seither keine abnormen Symptome. Kaninchen ist ganz munter.

10 U. 40 M. des andern Tages: das Tier säuft und frisst und ist ganz normal.

Ergebnis: Die Acetanilidoessigsäure zeigt beim Kaninchen keine besonders giftigen Eigenschaften, wenigstens nicht bei innerlicher Verabfolgung, indem 0,5 pro Kilo Tier ohne Wirkung blieb.

Herczel[1]) machte ähnliche Versuche beim Kaninchen mit dem Acetanilid und zog die Schlussfolgerung, dass die Erscheinungen bei dem Tiere sehr verschieden sind, je nachdem die Substanz durch die Magensonde oder subcutan beigebracht wird, indem sie in letzterem Falle bei derselben Gabe bedeutend schwerer sind. 0,6—0,8 p. Kilogr. Tier, per os von geringem Einfluss, bewirken subcutan applicirt schon in 20—30 Minuten Abnahme der Reflexe und zwar hinten mehr wie vorne; es tritt Zittern am Hinterkörper auf, welches bald in periodisch auftretende Schüttelbewegungen ausartet. Die Respiration war frequent, oberflächlich. 90 Minuten nach der Intoxication waren alle Reflexe erloschen. Die Temperatur sank trotz vollständiger Watteinwicklung um 8—10° C.

1) Herczel, Wien. med. Wochenschr. 1887. Nr. 31.

Allgemeinwirkung beim gesunden Menschen.

3. Versuch. (Selbstversuch).

9 U. Temperatur 37,3 Puls 75. Vor der Einnahme von 0,3 A.
10 U. 30 M. „ 36,5 „ 65
12 „ 30 „ „ 36,5 „ 70 } Nach der Einnahme.
7 „ 30 „ „ 37,0 „ 71

N.B. Die Messungen waren nicht ganz zuverlässig.

Ich beobachtete keinerlei Veränderung meines Befindens, weder unmittelbar nach dem Einnehmen, noch später. Der Urin zeigte keine Abnormität, insbesondere weder eine Färbung mit Eisenchlorid noch die Paramidophenolreaction.

4. Versuch. (Selbstversuch).

4 U. Einnehmen von 0,3 Acetanilidoessigsäure.
5 U. Temp.: 38,0
6 „ „ 37,5 } Nach der Einnahme.
7 „ „ 37,3
8 „ „ 37,0

5. Versuch. (Selbstversuch). Innerlich 0,5.

4 U. 10 M. 37,8. Vor der Einnahme.
5 U. 10 M. 37,3
6 U. 10 M. 37,5 } Nach der Einnahme.
7 U. 10 M. 37,3
8 U. 10 M. 37,3

6. Versuch. (Selbstversuch). Innerlich 0,8.

4 U. 37,4. Vor der Einnahme.
5 U. 15 M. 37.3
6 U. 15 M. 36,3 } Nach der Einnahme.
7 U. — M. 37,3
8 U. 15 M. 37,5

An diesem Tage war der Harn trübe nach der Untersuchung durch Urate.

7. Versuch. (Selbstversuch). Innerlich 1,0.

4 U. 37,5
5 U. 15 M. 38,0
6 U. 10 M. 37,5 } Nach der Einnahme.
7 U. 15 M. 37,5
8 U. 15 M. 37,5

Zwischen diesen Versuchen liess ich immer einige Tage ausfallen, um eine eventuelle Angewöhnung des Mittels auszuschliessen. Während dieser Versuche fühlte ich mich stets ganz wohl. Einige Tage nach dem letzten Versuch nahm ich innerlich 2 g (d. h. je 1,0 in einer $1^1/_2$ stündlichen Pause). Ich bemerkte ebenfalls weder Temperatur-Erniedrigung, noch Veränderung des Pulses, noch endlich irgendwelche subjektive oder objektive Störung meines Allgemeinbefindens.

Ergebnis: *Die Acetanilidoessigsäure ist nicht besonders giftig, indem selbst 2,0 bei innerlicher Anwendung keine abnormen Erscheinungen bei einem gesunden jungen Manne hervorriefen. Die normale Temperatur beeinflusst sie nicht.*

Direkte Wirkung auf das Blut.

8. Versuch. (Qualitativer Versuch).

5 ccm Blut und 5 ccm 1% Acetanilidoessigsäurelösung werden gemischt, worauf die Farbe des Blutes sich etwas trübte. Bei der spectroscopischen Untersuchung fand sich neben den Oxyhaemaglobinstreifen ein Streifen im Rot.

9. Versuch. (Eine Art annähernder quantitativer spectroscopischer Untersuchung).

5 ccm Blut werden mit 5 ccm Acetanilidoessigsäure von 0,5 % gemischt. Zur Kontrolle wird eine zweite Mischung von 5 ccm Blut und 5 ccm Wasser angefertigt, von welcher 2 Tropfen auf ein kleines Reagensgläschen mit circa 3 ccm Wasser im Spectroscop die Oxyhaemaglobinstreifen mit grosser Deutlichkeit zeigte.

Werden nun 3 Tropfen von der Acetanilidoessigsäure-Blutmischung in ein 2., ebenso grosses und dickes mit Wasser fast gefülltes Reagensgläschen gebracht, so erhält man ziemlich normale Oxyhaemoglobin-Streifen, von denen der rechte etwas schwächer ist, als der rechte beim normalen Blut.

5 Tropfen. Das Blau fast ausgelöscht.

10 Tropfen. Das Blau ganz ausgelöscht.

15 Tropfen. Grün zwischen den beiden Streifen fast vollständig verschwunden, kein Streifen im Rot.

20 Tropfen. Bis zur Linie D alles ausgelöscht. Keine Streifen im Rot.

60 Tropfen. Alles bis zu Linie D völlig ausgelöscht. Kein Streifen im Rot.

10. Versuch. (Kontrollversuch mit Acetanilid).

5 ccm Blut werden mit 5 ccm 0,5% Acetanilidlösung gemischt. Die Lösung zeigt eine bräunliche Farbe.

2 Tropfen von dieser Mischung in derselben Weise, in ein gleiches Reagensgläschen wie in Versuch 9 gebracht zeigen normales Verhalten.

4 Tropfen. Ebenso.

6 Tropfen. Das Blau etwas ausgelöscht.

8 Tropfen. Das Blau ganz ausgelöscht.

15 Tropfen. Die beiden Oxyhaemoglobin-Streifen fast vollständig verschwunden.

50 Tropfen. Alles bis zur Linie D ausgelöscht. Deutlicher Streifen im Rot.

Ergebnis: Diese spectroscopischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Acetanilidoessigsäure in stärkerer Concentration bei direkter Einwirkung auf das Blut einen Absorptionstreifen im Rot erzeugt, (8. Versuch) dass sie jedoch in grösserer Verdünnung und zwar in einer solchen, in welcher das Acetanilid schon Brennfärbung des Bluts und den Methaemoglobinstreifen bewirkt, diesen Einfluss nicht entfaltet.

Wirkung auf Spaltpilze.

Betreffs des Acetanilids zeigten die Versuche von Cahn und Hepp[1]), dass das Antifebrin die Hefegährung des Zuckers, das Sauerwerden der Milch, die Eiweissfäulnis unter geeigneten Versuchsbedingungen zu beeinträchtigen imstande ist. Auch fand Lepine, dass der Micrococcus ureae durch das Mittel in seiner Entwicklung gehemmt und dass auch der Staphylococcus pyogenes aureus in diesem Wachstum insofern beeinträchtigt wird, dass seine Kulturen eine schmutzig weise Farbe annehme.

Um in dieser Beziehung die Acetanilidoessigsäure zu untersuchen, wurden folgende weitere Versuche gemacht.

11. Versuch. (Fäulnisversuch).

In offenen Bechergläsern wurde aufgestellt:

I. 5 ccm frisches Schweineblut versetzt mit 5 ccm 0,005 % Acetanilidoessigsäure.

---

1) Berlin, klin. Wochenschr. 1887 Nr. 2.

II. 5 ccm frisches Schweineblut versetzt mit 5 ccm 0,025 % Acetanilidoessigsäure.

III. 5 ccm frisches Schweineblut versetzt mit 5 ccm 0,5 % Acetanilidoessigsäure.

IV. 5 ccm frisches Schweineblut versetzt mit 5 ccm 1 % Acetanilidoessigsäure.

Zur Kontrolle standen daneben Gläser, in denen die Acetanilidoessigsäure durch die gleichen Lösungen von Acetanilid ersetzt war.

Schon am andern Tage nahmen die aufgestellten Acetanilidoessigsäure-Blutmischungen einen üblen Geruch an und bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich Bacterien, während die stärkeren Acetanilid-Mischungen noch nach Wochen keinen Geruch erkennen liessen.

12. Versuch. (Einwirkung auf Pyogeneskulturen).

Es werden Seidenfäden von $^1/_2$ cm Länge geschnitten mit Micrococcus pyogenes aureus imprägnirt. Nachdem die Seidenfäden 10 Minuten lange in der Imprägnirungsflüssigkeit gelegen haben, werden sie in einem Glasschälchen zum Trocknen ausgelegt, und mit einer Glasglocke zugedeckt. Nach mehreren Stunden werden die Fäden in die zu diesem Zwecke hingestellten Lösungen von 1,0% Acetanilidoessigsäure, acetanilidoessigsaurem Natron 4%, Acetanilid 1%, Formanilid 2%, Formanilidoessigsäure 2 % und zur Kontrolle auch ein Faden in absoluten Alkohol und einer in destillirtes Wasser gebracht. In diesen Flüssigkeiten bleiben die Fäden nun wieder einige Zeit lang liegen, um nach dieser Zeit auf Nährgelatine gebracht zu werden, die in kleinen Glasschälchen bereit gehalten wird. Auf diesen Nährflüssigkeiten sollten sich nun die Kulturen entwickeln. Trotz zahlreicher Versuche erhielt ich keine deutlichen Resultate, indem überhaupt keine Micrococcuskolonien auftraten und Schimmelpilze sehr bald die Beobachtung unmöglich machten.

Ergebnis: Nach dem Fäulnisversuch kommt der Acetanilidoessigsäure eine erhebliche Fäulnis hemmende Wirkung nicht zu.

Versuche an Kranken.

Die nach Feststellung der zulässigen Dosis an Kranken angestellten Versuche waren naturgemäss, in anbetracht der starken antipyretischen Wirkung des Antifebrins, in erster Linie auf die Ermittelung temperaturherabsetzender Einflüsse

gerichtet. In zweiter Linie wurden rheumatische Beschwerden und endlich auch neuralgische Affektionen probeweise mit dem Mittel behandelt.

13. Versuch. (Fieber).

20 Jahre alter Mann. Pneumonia crouposa im linken Unterlappen, erhielt gegen das Fieber 0,5 Acetanilidoessigsäure.

12 U. 30 M. 40 2
1 U. 30 M. 40.6
2 U. 30 M. 40.6
3 U. 30 M. 40.8 0,5 A.
4 U. — M. 41.—
5 U. 30 M. 40.8
7 U. — M. 41.—

14. Versuch. (Fieber).

Derselbe Patient erhielt am 2. Tage eine gleiche Dosis von Acetanilidoessigsäure um 2 U. 30 M. Mittag.

12 U. 30 M. 40.2
1 U. 30 M. 40.6
2 U. 30 M. 40.6 0,5 A.
3 U. 30 M. 40.8
4 U. 30 M. 40.8
4 U. — M. 41.—
4 U. 30 M. 40.8
5 U. — M. 41.—
7 U. — M. 41.—

15. Versuch. (Fieber).

Der Patient erhält nun 1 g Acetanilidoessigsäure um 3 Uhr.

12 U. 30 M. 40.1
1 U. — M. 40.0
2 U. — M 40.1
3 U. — M. 40.0 1,0 A.
3 U. 30 M. 40.4
4 U. — M. 40.5
5 U. 30 M. 40.3
6 U. — M. 40.5
6 U. 30 M. 40.4
6 U. 40 M. 3 40 3
Bald nach dem Bade 40.2

16. Versuch. (Rheumatismus, Selbstversuch).

Seit dem 24. Januar c. erkrankte ich an Rheumatismus der Rückenmuskulatur und des rechten Kniegelenkes. Sitzen und Gehen konnte ich nur für kurze Zeit, da intensive Schmerzen im Rücken auftraten.

Um 3 U. 10 M. nahm ich zum Versuch auf einmal 2 g Acetanilidoessigsäure (in etwas Wasser teilweise gelöst) ein. Es trat keine Pulsveränderung noch auch Temperaturherabsetzung ein.

5 U. Die Schmerzen liessen im Knie nach, die im Rücken waren etwas geringer. Keine nachteiligen Symptome; der Appetit war gut.

8 U. Beim Liegen empfand ich fast keine Schmerzen mehr, welche sich erst beim Gehen in geringem Masse geltend machten. Nach einigen Tagen war ich ganz wieder hergestellt, trotzdem ich weiter nichts eingenommen hatte.

17. Versuch. (Gelenkrheumatismus, Selbstversuch).

Am 8. II. nahm ich des morgens um 10 Uhr innerlich gegen Gelenkrheumatismus des rechten Handgelenkes 3 g Acetanilidoessigsäure ein.

Trotzdem ich das Mittel bei leerem Magen eingenommen hatte, fühlte ich keine übeln Empfindungen resp. Erscheinungen seitens der Verdauungsorgane. Der Appetit war ein ausgezeichneter, die Schmerzen liessen nach einigen Stunden ganz nach.

18. Versuch. (Selbstversuch).

Am 10. II. 4 U. 30 Min. nahm ich eine innerliche Dosis von 4 g gegen geringe dyspeptische Beschwerden und Kopfschmerzen. Der unangenehme Geschmack im Munde wird durch einen lang bleibenden angenehm säuerlichen Geschmack ersetzt. Der Puls hielt eine konstante Zahl von 76–78 ein; keine unangenehmen Symptome seitens des Darmtractus belästigten mich. Einige Stunden darauf verringerten sich die Kopfbeschwerden, der Appetit wurde, ich möchte sagen, ganz abnorm gesteigert. Der Schlaf auf diesen Versuch war gut Am andern Tage war ich ganz frisch und munter.

19. Versuch. Denselben Abend gab ich einem Commilitonen, welcher über allgemeines Unwohlsein klagte, $1^1/_2$ g Acetanilidoessigsäure. Circa eine Stunde nach der Einnahme fühlte sich der Herr Commilitone besser und bekam Appetit.

Einige weitere Versuche an Kranken der Poliklinik mit neuralgischen Beschwerden der verschiedensten Art (Lumbago, Intercostalneuralgie etc.) ergaben keine positiven Resultate.

Ergebnis: Die Acetanilidoessigsäure hat bei der therapeutischen Verwendung selbst grosser Dosen (4,0) zwar gar keine unangenehmen Folgen hervorgerufen, aber auch durchaus keine sicheren Anhaltspunkte dafür gegeben, dass sie in ähnlicher Weise wie das Antifebrin als Fieber- und Nervenmittel von Nutzen sein könnte.

Verhalten des Harns.

Nach Einnahme von grössern Dosen Antifebrin gibt der Harn die Paramidophenolreaction. Man kocht den Urin eine kurze Zeit mit Salzsäure. Nach dem Erkalten fügt man einige Cubiccentimeter einer 3 % Carbollösung hinzu und einen Tropfen einer Chromsäurelösung oder Eisenchloridlösung. Bei Gegenwart von Paramidophenol wird die Flüssigkeit rot und nach Zusatz von Ammoniak bis zur Alkalescenz entsteht eine blaue Färbung.

20. Versuch. (Harnuntersuchung).

Der Harn nach Einnahme von 4 g Acetanilidoessigsäure hatte normale Farbe und sauere Reaktion, gab keine Eiweiss- und Zuckerreaktion und ebensowenig eine Färbung mit Eisenchlorid.

Kochte man den Harn mit Salzsäure, so erschien, bei Zusatz von Carbolsäure und Eisenchlorid, nur eine dunkel goldgelbe Farbe und bei Zusatz von Ammoniak bis zur Alkalescenz ein kaffeebrauner Niederschlag. Auch mit Chloroform und alkoholischer Kalilauge (Anilinreaktion) trat keine Veränderung auf.

Ergebnis: Auch das Verhalten des Harns nach Gebrauch der Acetanilidoessigsäure weicht von dem des Antifebrinharns ab.

Acetanilidoessigsaures Natrium.

Das Natriumsalz der Acetanilidoessigsäure ist in jedem Verhältnisse löslich. Es hat einen bitter salzigen Geschmack, welcher nach Ausspülung des Mundes bald wieder verschwindet, und einen characteristischen Geruch. Bezüglich der Leichtigkeit der Untersuchung hat das Salz wegen seiner Löslichkeit bedeutende Vorzüge vor der Säure.

Allgemeinwirkung beim Kaltblüter.

1. Versuch. (0,02). Ein ziemlich kräftiger Frosch erhält um 3 Uhr eine 1 ccm enthaltende Pravaz'sche Spritze von einer Lösung von 1 : 50 in den linken Oberschenkel injicirt.

3 U. 30 M. Den Frosch scheint diese Injektion bis jetzt wenig alterirt zu haben, da er in flotten Sätzen weiter springt.

3 U. 40 M. Es scheint jetzt etwas Ermüdung in den Extremitäten eingetreten zu sein; der Frosch kriecht und hüpft erst auf Reiz.

3 U. 50 M. Nachdem der Frosch sich einige Minuten ausgeruht, springt er in flotten Sätzen weiter.

2. Versuch. (0,04). Am andern Tage erhielt der Frosch, welcher sich ganz munter zeigte, eine Injektion von einer noch einmal so starken Lösung. Auch diese Dosis machte keine anormalen Erscheinungen beim Frosch.

3. Versuch. (Kontrollversuch mit Acetanilid 0,04).

Ein Frosch erhält zwei Pravaz'sche Spritzen von einer Lösung von 1 : 50 in den linken und rechten Oberschenkel.

12 U. 15 M. Injektion.

12 U. 30 M. Die Bewegungen des Frosches sind gehemmt. Er bleibt auf dem Rücken liegen.

12 U. 40 M. Frosch bleibt noch immer auf dem Rücken liegen.

12 U. 50 M. Bringt man den Frosch aus der Bauchlage, so bleibt er zusammengekauert sitzen und kriecht erst bei starkem Kneipen langsam fort.

1 U. Status idem.

2 U. 20 M. Frosch macht Hüpfversuche, welche ungeschickt ausfallen.

5 U. Bringt man den Frosch in Rückenlage, so arbeitet er sich mit grosser Mühe und Anstrengung wieder in die Bauchlage.

Erst am andern Tage trat die Erholung des Frosches allmählich wieder ein.

4. Versuch. (Acetanilidoessigsaures Natron 0,08).

Ein frischer Frosch erhält um 12 Uhr zwei Pravaz'sche Spritzen einer Lösung von 1 : 25 in den linken und rechten Oberschenkel injicirt.

12 U. 30 M. Frosch ist träge und hüpft erst auf Reiz.

12 U. 40 M. Beide Extremitäten werden nachgeschleppt.

12 U. 50 M. Allmähliche Erholung des Frosches ist eingetreten.

1 U. Frosch hüpft nach kurzen Zwischenpausen. Am Abend hatte sich das Tier vollständig wieder erholt.

5. Versuch. (Kontrollversuch mit Acetanilid 0,08).

Ein kräftiger Frosch erhält von einer Lösung von 2 : 50 zwei Pravaz'sche Spritzen voll in den linken und rechten Oberschenkel injicirt.

9 U. Injektion.

9 U. 10 M. Das Tier bleibt auf dem Rücken liegen ohne besondere Bewegung. Dreht man den Frosch um, so bleibt er zusammengekauert sitzen; erst auf starkes Kneipen kriecht er langsam weiter.

10 U. 15 M. Der Frosch ist ohne Bewegung.

11 U. 30 M. Bis jetzt trat noch keine Besserung der Symptome ein.

12 U. Frosch fängt an Springversuche zu machen, führt dieselben aber nicht so prompt aus wie ein gesunder.

4 U. 15 M. Das Tier hüpft in kleinen Sätzen weiter, ermüdet aber bald wieder.

Den darauf folgenden Tag erst hat sich das Tier vollständig erholt.

6. Versuch. (Acetanilidoessigsaures Natron 0,16).

Von einer Lösung von 2 : 25 erhält ein neuer Frosch zwei Injektionen in den linken und rechten Oberschenkel.

10 U. Injektion.

10 U. 15 M. Der Frosch fängt an zu kriechen und hüpft erst auf stärkeren Reiz. Das Tier scheint sich aber bald wieder erholt zu haben, so dass es ungefähr eine halbe Stunde nach den Injektionen wieder in kleinen, jedoch normalen Sätzen weiter hüpfen kann.

11 U. 30 M. Frosch ist unter der Glasglocke sehr lebhaft und hüpft gleich, wenn selbige emporgehoben wird, in grossen und kräftigen Sätzen weiter.

Ergebnis: Es zeigen uns diese Untersuchungen, dass das Antifebrin eine giftigere Wirkung hat als das acetanilidoessigsaure Natrium. Bei einer Gabe von 0,04 von Antifebrin treten bei dem Tiere schon gut bemerkbare Vergiftungserscheinungen auf, von welchen sich dasselbe erst allmählich erholt. Dagegen blieben die Tiere bei Gaben von 0,02, 0,04, 0,08, 0,16 von acetanilidoessigsaurem Natrium im grossen und ganzen ohne erhebliche toxische Erscheinungen.

Allgemeinwirkung und Wirkung auf den Cirkulationsapparat beim Kaninchen.

7. Versuch. Ein Kaninchen von 2 Kilo Gewicht bekam 1 g in einige ccm destill. Wasser gelöst an drei Stellen des Rückens injicirt um 4 Uhr 50 Min. Die Injektionen waren schmerzlos, die Resorption geschah nach wenigen Minuten.

5 U. 5 M. Das Tier läuft munter umher, frisst und säuft.

6 U. 15 M. Keine Veränderungen bis jetzt eingetreten, Kaninchen ist in jeder Beziehung normal, ebenso am andern Tage.

8. Versuch. (Puls- und Atem-Frequenz).

Es wird ein Kaninchen von 1435 Gewicht aufs Brett geschnallt und die Herznadel ins Herz gesteckt. Um die Herzkontraktionen besser zählen zu können, schlägt die Herznadel, welche an ihrer Spitze mit einer Olive versehen ist, an ein mittels eines Schraubenständers fixirtes Spitzglas. Nachdem sich das Tier wieder herumlegt, werden nun die lauten und deutlichen Klänge gezählt, welche folgende Pulszahlen in der Minute geben:

240. 250. 240. 260. 240. 240. 258. 240. 250. 252. 240. 252. 250. 260. 252, während die

Respirationen in der Minute 90. 86. 84. 92. 86. 86. 90. 88. 86. 88. 86. 88. 86 betrugen.

Es wurde nun dem Kaninchen 1 g acetanilidoessigsaures Natrium, welches in einigen ccm Aqua destillata gelöst war, an verschiedenen Stellen des Rückens injicirt.

Nach Beruhigung des Tieres wurde von neuem die Zählung der Herzkontraktionen vorgenommen.

Es ergaben sich nachstehende Zahlen in den ersten Minuten nach der Einspritzung:

Puls: 248. 260. 260. 272. 260. 270. 260.

15 Minuten nach der Injektion:

Puls: 280. 296. 292. 304. 290. 300. 290. 300. 298. 290.

Respiration: 80. 96. 94. 100. 100. 102. 100. 98. 100. 98. 100. 102. 100. 102.

Als nach diesen Zählungen die Herznadel entfernt wurde, war das Kaninchen ganz munter. Die Beschleunigung der Herzkontraktionen trat 15 Minuten nach der Injektion ein, auch haben wir eine Vermehrung der Respiration zu constatiren.

9. Versuch. (Blutdruck).

Ein kräftiges Kaninchen von 1480 g wird aufs Brett befestigt, die Carotis sowie die Vena jugularis interna blosgelegt. Der mit der Carotis in Verbindung stehende Schenkel des Kymographion wird mit einer die Gerinnung des Blutes hemmenden Flüssigkeit (kohlensaurem Natron) gefüllt, dann der Cylinder in Rotation gesetzt, auf welchen die Blutdruckschwankungen mittelst Zeichenspitze des horizontalen Armes aufgeschrieben wurden. Nachdem nun die normale Kurve der Carotis aufgezeichnet war, wird dem Tiere in die Vena jugularis eine Injektion von 1 g acetanilidoessigsaurem Natron gemacht, welches in einigen ccm Aq. dest. gelöst wurde.

5 Minuten nach der Injektion wird der Cylinder wieder für eine ganz kurze Zeit in Bewegung gesetzt, worauf eine geringe Steigerung der Kymographion-Kurve zu bemerken ist. 10 Minuten nach der Injektion nimmt die Kurve eine andere Gestalt an, bleibt jedoch auf gleicher Höhe, ebenso nach 30 Minuten. Nach 45 Minuten ist eine geringe Senkung der Kurve bemerkbar.

Ungefähr 5 Minuten nach der Injektion nimmt die Farbe des Blutes eine dunklere Färbung an. Es wurde nun das Tier, welches sehr unruhig war, getötet.

Ergebnis. Das Natronsalz der Acetanilidoessigsäure beschleunigt in Gaben von circa 0,7 pro Kilo Kaninchen die Thätigkeit des Herzens und der Atmung, hat aber mit dem Antifebrin die gute Eigenschaft, dass es kein Sinken des Blutdruckes hervorbringt und macht entschieden viel geringere allgemeine Erscheinungen.

Örtliche und Allgemeinwirkung beim Gesunden.

10. Versuch. (1,0 innerlich).

Eine innerliche Dosis von 1 g hatte auf die Temperatur ebenfalls keinen Einfluss. Das acetanilidoessigsaure Natrium eignet sich wohl besser zu Injektionen, ich empfand nämlich ½ Stunde nach der Einnahme geringes Übelsein, diese Erscheinungen traten bei den Injektionen nicht auf.

Temperatur und Puls vor der Einnahme
4 U. 37.3 Puls 68
Nach der Einnahme
5 U. 37.6 Puls 75
6 U. 37.7 „ 72
7 U. 37 „ 75

11. Versuch. (0,08 subcutan).

Einige Tage später liess ich mir eine Injektion in den rechten Oberarm machen von einer 0,08 starken Gabe, nachdem die Temperatur und der Puls gezählt waren.

3 U. 30 M. war die Temperatur 37.4, der Puls 72.

4 U. 30 M. Temperatur 37.0, Puls 70, Injektion von 0,08.

Bei der Injektion empfand ich leichten Schmerz, welcher in die Fingerspitzen und Axilla ausstrahlte.

4 U. 45 M. liessen die Schmerzen etwas nach. In der Hand und im Arm trat geringes Ermüdungsgefühl ein. Die Injektionsstelle selbst war nicht schmerzhaft.

5 U. 15 M. Die Temperatur 37,3, der Puls 72. Die Empfindlichkeit im Arm hat nachgelassen.

7 U. war die Temperatur 37,0, der Puls zählte 70 Schläge.

12. Versuch (1,0 subcutan).

Den nächsten Tag liess ich mir noch eine Injektion an 2 Stellen des Arms von 1 g machen; welches in einigen ccbm Aq. dest. aufgelöst war. Die Empfindlichkeit während und nach der Injektion schien mir dieses Mal eine geringere zu sein. Das Allgemeinbefinden wurde durch diesen Versuch nicht gestört.

4 U. Injektionen.

	37,5	Temp.	Puls	72
5 U.	37,5	„	„	72
6 U.	37	„	„	70
7 U.	37,5	„	„	72

Nach der Injektion.

Ergebnis: Das acetanilidoessigsaure Natrium ist der geringen örtlichen Reizung wegen zur subcutanen Anwendung geeignet, macht aber in Dosen von 1,0 beim Menschen weder unangenehme Erscheinungen noch gibt es Fingerzeige für die therapeutische Verwertung.

Direkte Einwirkung auf das Blut.

13. Versuch. (Qualitative Untersuchung).

5 ccm Blut und 1 g acetanilidoessigsaures Natron in 5 ccm Wasser gelöst werden gemischt. Die Farbe der Mischung wurde hellrot, später tritt eine mehr violette Färbung ein. Die spectroscopische Untersuchung ergiebt eine Spur von einem Absorptionsstreifen im Rot.

14. Versuch. (Annähernde quantitative spectroscopische Untersuchung).

5 ccm Blut werden mit 5 ccm acetanilidoessigsaures Natron von 0,5% gemischt. Von einer zweiten Lösung von 5 ccm Blut mit 5 ccm

Wasser wurden 2 Tropfen in ein fast mit Wasser gefülltes Reagensgläschen gebracht und diese letztere Lösung zuerst spectroscopisch untersucht, welche die Oxyhaemoglobinstreifen zeigte.

2 gtt. von der acetanilidoessigsauren Natron-Blutmischung zeigten in ein zweites mit Wasser gefülltes gleiches Reagensgläschen gebracht ziemlich gleiche normale Oxyhaemoglobinstreifen.

6 gtts. Oxyhaemoglobinstreifen etwas stärker.

8 gtts. Das Blaue ausgelöscht.

10 gtts. Das Grün ist zum Teil verwischt.

15 gtts. Grün vollständig verwischt. Die beiden Oxyhaemoglobinstreifen beinahe vollständig verschwunden.

20 gtts. Keinen Streifen im Rot.

40 gtts. Alles bis etwas nach links von der Linie D ausgelöscht, keinen Streifen im Rot.

15. Versuch. Es wird nun eine stärkere acetanilidoessigsaure Natron-Blutmischung untersucht. 5 ccm Blut und 0,2 Natronsalz aufgelöst in 5 ccm Wasser.

2 gtts. Die beiden Oxyhaemoglobinstreifen gleichen den normalen.

4 gtts. Die beiden Streifen stärker.

6 gtts. Die Streifen bedeutend stärker, besonders der rechte.

12 gtts. Die Oxyhaemoglobinstreifen fast einander genähert. Das Grün wird dunkler, das Blaue ausgelöscht, keinen Streifen im Rot.

14 gtts. Grün vollständig ausgelöscht, keinen Streifen im Rot.

18 gtts. Bis zum Rot alles ausgelöscht, keinen Streifen im Rot.

50 gtts. Das Rot wird etwas dunkler.

80 gtts. Keinen Streifen im Rot.

Ergebnis: Obige Versuche gestatten folgenden Schluss: das acetanilidoessigsaure Natrium muss wahrscheinlich in noch stärkeren Concentrationen einwirken als die Acetanilidoessigsäure, um den Absorptionsstreifen des Methaemoglobins zwischen C und D zu stande zu bringen. Acetanilidoessigsäure im Verkältnis 1 : 100 Blut gab schon einen ziemlich deutlichen Streifen im Rot (I. Versuch 8) während wir beim acetanilidoessigsaurem Natron erst einen Streifen erhielten, welcher nicht so deutlich war, wie bei Versuch 8 bei einer Einwirkung von 4,0 acetanilidoessigsaurem Natron auf 100 Blut.

Wirkung auf Fäulnis.

16. Versuch. In offenen Bechergläsern wurde aufgestellt:

I. 5 ccm frisches Schweineblut versetzt mit 5 ccm 0,005% acetanilidoessigsaurem Natron.

II. 5 ccm frisches Schweineblut versetzt mit 5 ccm 0,025 % acetanilidoessigsaurem Natron.

III. 5 ccm frisches Schweineblut mit 0,5 % acetanilidoessigsaurem Natron.

IV. 5 ccm frisches Schweineblut mit 1 % acetanilidoessigsaurem Natron.

Es entwickelte sich auch hier am andern Tage fauliger Geruch.

Ergebnis: Eine fäulnishemmende Wirkung kommt dem acetanilidoessigsaurem Natrium nicht zu.

Formanilidoessigsäure.

Die Formanilidoessigsäure ist bedeutend besser löslich als die Acetanilidoessigsäure. Die Säure hat beim Verdampfen einen ähnlichen Geruch wie das acetanilidoessigsaure Natrium, welcher jedoch lange nicht so intensiv ist, und rasch verschwindet.

Allgemeinwirkung beim Kaltblüter

1. Versuch. (0,02 Formanilidoessigsäure).

Ein grosser Frosch erhält eine ganze 1 ccm haltende Pravaz'sche Spritze von einer Lösung von Formanilidoessigsäure 1 : 50 in den linken Oberschenkel injicirt.

4 U. 30 M. Injektion.

4 U. 40 M. ist der linke Schenkel schlaff.

4 U. 50 M. Auf leichte Reize werden erst starke Reflexe ausgelöst.

5 U. 20 M. Der Frosch zieht beim Kriechen noch immer den linken Schenkel nach sich.

6 U. Sensibilität scheint intakt zu sein, da der Frosch auf die geringsten Reize reagirt.

11 U. des andern Tages. Beide hinteren Extremitäten sind ausgestreckt; dagegen ist das rechte nicht injicirte Bein weniger paretisch. Bei Streichen mit dem Bleistift auf den Rücken werden Quackreflexe ausgelöst, wobei der linke hintere Schenkel sofort in starke Zuckungen gerät.

Am 3. Tage löste das Tier die Reflexe nicht mehr so prompt aus und sitzt, (wenn in Ruhe gelassen) regungslos zusammengekauert. Erst am 4. Tage morgens lag das Tier tot unter der Glasglocke.

2. Versuch. (0,02 Formanilid).

Von einer Lösung von Formanilid 1 : 50 wird einem Frosch eine Pravaz'sche Spritze voll dieser Lösung in den linken Oberschenkel injicirt. Während und direkt nach der Injektion ist dem Tiere gar nichts anzumerken, nach etwa 20 Minuten ist eine geringe Trägheit des Frosches zu konstatiren. Im weiteren Verlaufe ca. $1^1/_2$ Stunde später scheint der Frosch wieder munterer zu sein.

In dem pharmakologischen Laboratorium wurden früher schon Versuche über das Formanilid*) angestellt, von welchen ich einige zum Vergleich angebe.

A. Beim Frosch machen 0,04—0,06 Formanilid subcutan komplete Lähmung der Skelettmuskeln und des Herzens, während 0,02 nur geringe Schwächeerscheinungen bewirkt.

B. Ein kleines Kaninchen von 940 g. Gewicht erhält 0,04 subcutan, und hat nach dieser Dosis keine abnormen Symptome. Dasselbe Tier erhielt mehrere Tage später eine Gabe von 0,15 subcutan. 10 Minuten nach der Injektion scheint das Tier etwas schlaff in der Haltung zu sein und macht keine spontanen Bewegungen.

C. Herr Prof. Penzoldt nahm 0,2 g Formanilid um 11 U. 53 M. in Oblaten bei heftigen linksseitigen Kopfschmerzen. Um 12 U. 53 M. waren die Kopfschmerzen ein wenig besser und sonst keine Störungen, worauf Herr Professor Penzoldt noch weitere 0,3 g in Oblaten zu sich nahm. Kurz darauf trat deutliche Cyanose der Nägel und Lippen auf, dagegen waren die Kopfschmerzen geringer, die aber um 5 Uhr intensiver werden und nicht bis 11 Uhr Abends vergehen. Am andern Tag früh noch linksseitige Kopfschmerzen.

D. Bei fiebernden Kranken bewirkte 0,25 Formanilid deutliche Remissionen, wenn auch, wie es schien, geringere, als die entsprechende Antifebrindosis.

Ergebnis: *Die Formanilidoessigsäure zeigt sich beim Kaltblüter etwas giftiger als die Acetanilidoessigsäure, vielleicht auch ein wenig stärker wirkend als das Formanilid selber. Die Art der Wirkung scheint ähnlich.*

---

*) Formanilid C_6H_5NHCHO entsteht bei Erwärmen von Anilin mit Ameisensäure oder beim raschen Erhitzen mit Oxalsäure. Es bildet in 1 und 20 Alkohol und Aether leicht lösliche Prismen, schmilzt bei 46° und bleibt lange flüssig.

Allgemeinwirkung beim Warmblüter.

3. Versuch.

2 U. 15 M. 1 g Formanilidoessigsäure in 5 ccm Wasser gelöst wurde einem mittelstarken Kaninchen an verschiedenen Stellen des Rückens injicirt.

2 U. 17 M. Das Tier lässt ziemliche Mengen Urin. Die Atmung ist bedeutend schneller. Keine Zuckungen.

2 U. 45 M. Die Atmung ist langsamer und tiefer (Dyspnoe), das Tier sitzt regungslos in der Ecke.

4 U. Status idem. Das Tier frisst und trinkt nicht. Von dieser Zeit an bis um 7 Uhr wurde das Kaninchen vom Diener beobachtet, welcher die gleichen Symptome konstatirte. Das Tier lag am andern Morgen tot im Käfig.

Die Sektion ergiebt geringe braune Verfärbung und zahlreiche Extravasate in der Umgebung der Injektionsstelle.

Es wurde bei der Sektion dem Herzen Blut entnommen und spectroscopisch untersucht. Die Untersuchung ergab bei einer Concentration, bei der das Spectrum nach Rechts von der Linie D. ausgelöscht war, einen deutlichen Streifen im Rot.

4. Versuch (0,25 pro Kilo).

9 U. 10 M. Es wurde nun einem frischen Kaninchen von 2060 g Gewicht an verschiedenen Stellen des Rückens Injektionen gemacht, von 0,5 g Formanilidoessigsäure in 5 ccm Aq. dest. gelöst.

9 U. 15 M. Kaninchen hat etwas zitternden Gang. Dyspnoe. Respiration in der Minute 133. Das Tier lässt Urin von sich.

9 U. 20 M. Die Respiration ist 153 in der Minute.

9 U. 30 M. Die Haltung ist nicht normal. Respiration 166 in der Minute.

9 U. 35. Kaninchen lässt Harn. Es sitzt zusammengekauert und sucht immer die Ecken auf. Respiration 134 in der Minute.

9 U. 45 M. Es wird dem Kaninchen Hafer vorgeworfen, wovon es blos 2 Körnchen frisst, dagegen leckt es begierig den Urin.

9 U. 50 M. Kaninchen säuft kein Wasser. Respiration 140. 10 Minuten später Respiration 136.

10 U. 25 M. Respiration 134. Es wird dem Kaninchen durch Oeffnung eines kleinen Gefässes am Ohre Blut entnommen, welches spectroscopisch untersucht wird. Das Auftreten eines roten Streifens ist noch nicht sichtbar.

2 U. 15 M. Das Tier liegt auf der linken Seite, starke Dyspnoe.

2 U. 30 M. Das Kaninchen hat starke Zuckungen.

2 U. 35 M. Pupille ist erweitert. Bei tiefen Nadelstichen zuckt das Kaninchen zusammen.

2 U. 45 M. Die Respiration ist 140 in der Minute. Extremitäten sind schlaff vom Körper gestreckt.

2 U. 50 M. Die Respiration ist 22 in der Minute. Krämpfe der Halsmuskulatur.

3 U. 25 M. Das Tier lässt Urin. Die Extremitäten reagiren auf starken Reiz, indem sie zusammenzucken.

3 U. 40 M. Man hört deutliches Knarren in den Därmen. Respiration ist 13.

4 U. Kaninchen liegt noch immer auf der linken Seite. Tiefes Stechen mit der Nadel erwidert es mit geringen Zuckungen.

4 U. 50 M. Status idem. Die Respiration ist 8 in der Minute.

5 U. 15 M. Das Tier liegt noch immer regungslos darnieder. Die Extremitäten sind schlaff von sich gestreckt.

5 U. 30 M. Respiration 8 in der Minute. Exitus ohne Krämpfe unter tiefer Atemnot.

Die Sektion weisst nichts Besonderes nach. Es wurde wieder Blut dem Herzen entnommen, und die spectroscopische Untersuchung zeigt einen Streifen im Rot bei einer Concentration, bei der die Oxyhämoglobinstreifen fast zusammengeflossen sind.

Untersuchung des Harns.

1) Bei Zusatz von Eisenchlorid wird die Färbung des Harnes etwas rötlicher.

2) Bei Kochen mit Salzsäure tritt Trübung ein und etwas gelb rötliche Färbung. Bei Zusatz von Carbol und Chromsäure wird die Rötung stark dunkelbraun.

3) Keine Reduktion von Kupfersulfat.

Ergebnis: Die hauptsächlichste Einwirkung beim Warmblüter ist die auf das Blut, die Bildung von Methaemoglobin. Sonst werden Dyspnoe, sowie leichte Betäubungs- und Lähmungserscheinungen beobachtet, welche wahrscheinlich von der Blutveränderung abhängig sein dürften.

Einwirkung auf das Blut.

5. Versuch. (Formanilidoessigsäure).

5 ccm Blut und 5 ccm einer 2% Lösung von Formanilidoessigsäure werden gemischt, wobei die Farbe der Mischung braun rötlich wird.

Die spectroscopische Untersuchung ergiebt einen dicken Streifen im Rot bei einer Concentration, bei welcher das Spectrum nach rechts, von der Lage des rechten Haemoglobinstreifens ausgelöscht ist.

6. Versuch. (Annähernde quantitative spectroscopische Untersuchung).

2 Tropfen Formanilidoessigsäure-Blutmischung (5 ccm Blut und 5 ccm Formanilidoessigsäurelösung) in's Reagensgläschen gebracht, zeigen keine Veränderung.

4 Tropfen. Die Oxyhaemoglobinstreifen sind eben so stark.

6 Tropfen. Die Oxyhaemoglobinstreifen erscheinen stärker.

8 Tropfen. Die Oxyhaemoglobinstreifen sind bedeutend stärker.

10 Tropfen. Das Blau fängt an dunkler zu werden.

12 Tropfen. Die Oxyhaemoglobinstreifen sind fast einander genähert. Das Blau ist fast ganz ausgeloschen.

18 Tropfen. Die Oxyhaemoglobinstreifen sind zusammengeflossen.

30 Tropfen. Alles bis auf's Rote ausgelöscht. Keinen Streifen im Rot.

60 Tropfen. Ein geringer Streifen im Rot.

7. Versuch. (Kontrolluntersuchung mit Formanilid).

2 Tropfen Formanilid Blut (5 ccm Blut und 5 ccm 0,5% Formanilidlösung in der beschriebenen Weise ins Reagensgläschen gebracht) geben keine Veränderungen im Spectroscop.

4 Tropfen. Oxyhaemoglobinstreifen etwas stärker.

8 Tropfen. Blau beginnt zu verlöschen.

10 Tropfen. Grün beginnt zu verlöschen.

15 Tropfen. Das Grüne fast ganz ausgelöscht.

20 Tropfen. Bis zur Linie D ganz ausgelöscht, eine Spur von einem Streifen im Rot.

30 Tropfen. Der Streifen im Rot deutlicher.

60 Tropfen. Der Streifen im Rot sehr deutlich.

Formanilidoessigsaures Natron.

Diese Substanz löst sich in jedem Verhältnisse in Wasser, sie ist hyroscopisch und muss daher an trockenem Orte aufbewahrt werden. Der Geschmack ist bitter salzig.

1. Versuch. (1,0 formanilidoessigsaures Natrium).

1 g formanilidoessigsaures Natron wurde in einige ccm Aq. dest. aufgelöst und einem Kaninchen an verschiedene Stellen des Rückens injicirt.

12 U. Injection.

12 U. 20 M. Kaninchen, welches Kot von sich lässt, scheint sonst nicht alterirt zu sein.

2 U. 35 M. Kaninchen frisst den ihm vorgeworfenen Hafer. Weitere Beobachtungen konstatirten bei dem Tiere nichts Abnormes.

Im Harn findet man bei der Untersuchung keine Reduktion von Kupfersulfat in alkalischer Lösung. Bei Eisenchlorid etwas rote Färbung. Bei Kochen mit Salzsäure deutlich rot gelbe Färbung und Trübung. Die Rotfarbe wird bei Zusatz von Carbolsäure und Chromsäure intensiver. Setzt man Ammoniak hinzu, so tritt keine Veränderung der Farbe ein. Keine Anilin-Reaktion mit Alkohol, Kalilauge und Chloroform.

2. Versuch. (Herz und Respiration).

Ein 1305 g schweres Kaninchen wurde auf's Brett befestigt, die Herznadel in's Herz gesteckt und wie bei Versuch 13 mit acetanilidoessigsaurem Natrium die Herzcontractionen und die Respirationen vor und nach der Injektion von 1 g, welches in einigen ccm Aq. dest. aufgelöst ward, gezählt.

5 U. 45 M. Contractionen in der Minute:
260. 260. 250. 250. 256. 250. 250. 250.
Respirationen in der Minute:
90. 89. 92 90. 88. 88. 90. 92. 88. 90. 92. 88. 90. 88. 90.

6 U. Injektion.
Contractionen in der Minute:
260. 256. 250. 260. 248. 248. 256. 256.
Die Respirationszahlen waren:
84. 88. 92. 90. 90. 84. 90. 88.

Nach dem Versuch läuft das Tier ohne jegliche abnorme Symptome umher. Das Zählen der Herzcontractionen und Respiration bei diesem Kaninchen nahm ich der Kontrolle halber nie allein vor.

3. Versuch. (Blutdruck).

Dieser Versuch wurde ähnlich ausgeführt wie bei Versuch 8 mit acetanilidoessigsaurem Natron.

5 Minuten nach der Injektion von 1,0 bemerken wir eine Steigerung des Blutdruckes, dann nach 15 Minuten ein Sinken desselben, nach

weiteren 20 und 25 Minuten ebenfalls ein Sinken. Nach 30, 35, 40 und 45 Minuten eine Steigerung der Kurve. Das formanilidoessigsaure Natron begünstigt also ebenfalls im geringen Masse die Steigerung des Blutdruckes.

Ergebnis: Ungefähr 0,75 formanilidoessigsaures Natrium pro Kilo Kaninchen machen weder im Allgemeinen noch an deren Circulations- und Respirationsapparat erkennbare Symptome, speciell auch keine Veränderung des Blutdrucks.

Wirkung beim Menschen.

4. Versuch. (Temperatur).

Am 3. I. c. war ich von leichtem Unwohlsein befallen mit Angina und nahm zum Versuch 1 g formanilidoessigsaures Natron ein.

3 U. — M.	38.3	Puls	84.	Vor der Einnahme.
4 U. — M.	38	„	78	Nach der Einnahme.
5 U. — M.	37.9	„	78	
6 U. — M.	38.3	„	78	
7 U. — M.	38.3	„	78	
8 U. 30 M.	38	„	80	
9 U. 30 M.	37.9	„	76	

5. Versuch. (Rheumatismus).

Gegen Rheumatismus der Rückenmuskulatur, bei dem mir das Strecken der Wirbelsäule besondere Schmerzen verursachte, liess ich mir unter allen antiseptischen Cautelen 2 Injektionen von 1 g formanilidoessigsaurem Natron in einigen ccm Aqu. dest. gelöst in der rechten oberen Lumbalgegend machen. Kurze Zeit, (Bruchteile einer Minute) nach der Injektion strahlten Schmerzen bis in die rechte Axilla, Lebergegend aus, welche nach einigen Minuten wieder verschwanden und blos in der Gegend der Injektion zurückblieben.

20 Minuten nach der Injektion war mir das Strecken der Wirbelsäule wieder möglich, so dass ich einige tausend Schritte ganz gerade zurücklegen konnte, unter geringer Empfindlichkeit der betreffenden Gegend. Eine Stunde nach der Injektion traten wieder intensive Schmerzen in genannter Gegend auf, so dass ich mich legen musste.

Zu bemerken ist noch, dass geringe Empfindlichkeit längere Zeit an der Injektionsstelle zurückblieb, und ich jetzt noch eine bohnengrosse, über dem Muskel verschiebliche, mit der Haut verwachsene, schmerzlose Infiltration zurückbehalten habe, welche vor einigen Wochen grösseren Umfang besass.

Das Allgemeinbefinden wurde durch diesen Versuch nicht gestört.

Ergebnis: Nach den angeführten Selbstversuchen ist eine deutliche Einwirkung auf die Temperatur und rheumatische Beschwerden von 1,0 formanilidoessigsaurem Natrium nicht zu konstatiren.

Zusammenfassung.

1. Die Acetanilidoessigsäure, sowie deren Natriumverbindung sind sowohl beim Kaltblüter als beim Kaninchen und Menschen weniger giftig als das Acetanilid. Von der Acetanilidoessigsäure bewirkten z. B. 4,0 beim Menschen keinerlei störenden Erscheinungen. Die Formanilidoessigsäure ist giftiger als die Acetanilidoessigsäure und ungefähr ebenso giftig als das Formanilid.

2. Eine wesentliche Beinflussung der Cirkulation und Respiration (ausser geringer Beschleunigung) wurde nach Anwendung von circa 0,7 acetanilidoessigsaurem Natrium pro Kilo Kaninchen nicht konstatirt. Der Blutdruck im besonderen wurde durch acetanilidoessigsaures- und formanilidoessigsaures Natrium nicht erheblich alterirt.

3. Auf das Blut wirken Acetanilidoessigsäure und deren Natriumverbindung, sowie die Formanilidoessigsäure bei direktem Zusatz stärkerer Lösungen in der Weise ein, dass sie einen Absorptionsstreifen im Rot (Methämoglobin) erzeugen. Von der Formanilidoessigsäure wurde dieser Einfluss nach der subcutanen Anwendung von 0,25 pro Kilo auch beim Kaninchen konstatirt.

4. Eine Fäulnis hemmende Wirkung kommt weder der Acetanilidoessigsäure, noch deren Salz, noch der Formanilidoessigsäure, welche darauf untersucht wurden, zu. Ein Einfluss der Acetanilidoessigsäure auf die Entwicklung des Staphylococcus pyogenes konnte nicht erwiesen werden.

5. In therapeutischer Hinsicht hat sich kein bestimmter Anhaltspunkt für die Verwendbarkeit der genannten Substanzen ergeben. Acetanilidoessigsäure und deren Natriumverbindung (welche letztere subcutan anwendbar ist) beeinflussen die normale Temperatur des Menschen nicht. Bezüglich der

Acetanilidoessigsäure und des formanilidoessigsauren Natriums, welche darauf hin geprüft wurden, hat sich auch keinerlei Einfluss auf die fieberhaft gesteigerte Körperwärme herausgestellt. Ebensowenig war auf neuralgische und rheummatische Beschwerden von den in dieser Hinsicht versuchten beiden letztgenannten Substanzen ein deutlicher Erfolg zu konstatiren.

6. Die im Verhältnis zum Acetanilid geringere giftige, sowie die fehlende arzneiliche Wirksamkeit der Acetanilidoessigsäure ist mit Wahrscheinlichkeit auf die grosse Beständigkeit der Substanz zu beziehen. Damit in Einklang steht, dass die nach Acetaniliddarreichung im Harn auftretende Paramidophenolreaktion auf Acetanilidoessigsäure nicht erschien.